

**amoxicilina tri-hidratada +  
clavulanato de potássio**

CELLERA FARMACÊUTICA S.A.

COMPRIMIDO REVESTIDO

875 mg + 125 mg

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio  
Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999.

## APRESENTAÇÕES:

Comprimido revestido 875 mg + 125 mg. Frascos contendo 14 ou 20 comprimidos revestidos

## USO ORAL

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém:

amoxicilina tri-hidratada\* .....1004,5 mg\*  
clavulanato de potássio\*\* .....148,87 mg \*\*  
excipientes\*\*\* ..... q.s.p. 1 comprimido

\*Cada 1004,5 mg de amoxicilina tri-hidratada equivale a 875 mg de amoxicilina anidra.

\*\*Cada 148,87 mg de clavulanato de potássio equivale a 125 mg de ácido clavulânico

\*\*\*Excipientes: dióxido de silício, estearato de magnésio, povidona, celulose microcristalina, dióxido de titânio, hipromelose e macrogol.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser utilizada de acordo com as diretrizes locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é um agente antibiótico com espectro de ação notavelmente amplo contra os patógenos bacterianos de ocorrência comum na clínica geral e em hospitais. A ação inibitória da betalactamase do clavulanato estende o espectro da amoxicilina, abrangendo uma variedade maior de microrganismos, entre eles muitos dos que são resistentes a outros antibióticos betalactâmicos.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio para administração oral, duas vezes ao dia, é indicada para tratamento de curta duração de infecções bacterianas nos casos relacionados abaixo, quando se suspeita que a causa sejam cepas produtoras de betalactamase resistentes à amoxicilina (em outras situações, deve-se considerar o uso isolado da amoxicilina):

- infecções do trato respiratório superior (inclusive ouvido, nariz e garganta), em particular sinusite, otite média e tonsilite recorrente; essas infecções são frequentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae\**, *Moraxella catarrhalis\** e *Streptococcus pyogenes*;
- infecções do trato respiratório inferior, em particular exacerbações agudas de bronquite crônica (especialmente se for grave), e broncopneumonia; essas infecções são frequentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae\** e *Moraxella catarrhalis\**;
- infecções do trato urinário, em particular cistite (especialmente se for recorrente ou complicada, excluindo-se prostatite); essas infecções são frequentemente causadas por *Enterobacteriaceae\** (sobretudo *Escherichia coli\**), *Staphylococcus saprophyticus* e espécies de *Enterococcus\**;
- infecções de pele e tecidos moles, em particular celulite, mordidas de animais e abscesso dentário grave com celulite disseminada; essas infecções são frequentemente causadas por *Staphylococcus aureus\**, *Streptococcus pyogenes* e espécies de *Bacteroides\**.

\* Algumas cepas dessas espécies de bactérias produzem betalactamase, tornando-se resistentes à amoxicilina isolada.

A sensibilidade à amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio irá variar com a região e com o tempo. Sempre que disponíveis, dados de sensibilidade locais devem ser consultados. Sempre que necessário amostragem microbiológica e testes de sensibilidade devem ser realizados.

As infecções mistas, causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina e por microrganismos produtores de betalactamase sensíveis a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio, podem ser tratadas com este produto. Essas infecções não devem necessitar da adição de outro antibiótico resistente às betalactamases.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos avaliaram pacientes adultos com diagnóstico de infecção do trato respiratório superior (inclusive sinusite e amigdalite recorrente) ou inferior, assim como infecção da pele e do tecido subcutâneo, e compararam a eficácia clínica e bacteriológica de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 875 mg + 125mg e amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 500 mg +

125 mg administrado três vezes ao dia. Não se observou nenhuma diferença significativa nas taxas de sucesso clínico e bacteriológico entre os grupos testados, em todas as indicações avaliadas. Notou-se uma pequena redução da incidência de diarreia, como evento adverso, no grupo que recebeu amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 875 mg + 125mg em comparação ao que recebeu amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 500 mg + 125 mg três vezes ao dia. A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 875 mg + 125mg foi comparada a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 500 mg + 125 mg três vezes ao dia para pacientes pediátricos com diagnóstico de otite média aguda, amigdalite recorrente e infecção do trato respiratório inferior. Os resultados clínicos observados foram equivalentes entre os grupos testados. Observou-se melhor tolerabilidade a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 875 mg + 125mg em comparação a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 500 mg + 125 mg administrado três vezes ao dia, especialmente com relação à incidência de diarreia (26,7% dos pacientes do grupo de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 875 mg + 125mg versus 9,6% dos que receberam amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 500 mg + 125 mg três vezes ao dia;  $p < 0,0001$ ).

BAX, R. Development of a twice daily dosing regimen of amoxicillin/clavulanate. Int J Antimicrob Agents. 30 Suppl 2: S118-21, 2007.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC J01CR02

#### Mecanismo de ação

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio contém como princípios ativos a amoxicilina, quimicamente a D(-)-alfa-amino-p-hidroxibenzilpenicilina, e o clavulanato de potássio, sal potássico do ácido clavulânico.

A amoxicilina é um antibiótico semissintético com amplo espectro de ação antibacteriana contra muitos microrganismos gram-positivos e gram-negativos. É, no entanto, sensível à degradação por betalactamases. Portanto, o espectro de ação da amoxicilina isolada não inclui os microrganismos que produzem essas enzimas.

O ácido clavulânico é um betalactâmico, estruturalmente relacionado às penicilinas, que possui a capacidade de inativar grande variedade de enzimas betalactamases, comumente produzidas por microrganismos resistentes às penicilinas e às cefalosporinas. Tem, em particular, boa atividade contra o plasmídeo mediador das betalactamases, clinicamente importante e frequentemente responsável pela transferência de resistência à droga. É, em geral, menos eficaz contra betalactamases do tipo I mediadas por cromossomos.

A presença do ácido clavulânico em amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio protege a amoxicilina da degradação pelas enzimas betalactamases e estende de forma efetiva o espectro antibacteriano da amoxicilina por incluir muitas bactérias normalmente resistentes a ela e a outras penicilinas e cefalosporinas. Assim, amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio possui as propriedades características de antibiótico de amplo espectro e de inibidor de betalactamase. Amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é bactericida com relação a ampla variedade de microrganismos.

#### Efeitos Farmacodinâmicos

Na lista abaixo, os microrganismos foram categorizados de acordo com a sensibilidade *in vitro* a amoxicilina/clavulanato.

#### Espécies comumente sensíveis

##### Bactérias gram-positivas:

- **aeróbias** – *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)\*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus coagulase-negativo* (sensível a meticilina) *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*\*†, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae*\*†, *Streptococcus spp.* (outros β-hemolíticos)\*†.
- **anaeróbias** – *Clostridium sp.*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus spp.*

##### Bactérias gram-negativas:

- **aeróbias** – *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*\*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Moraxella catarrhalis*\*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Vibrio cholerae*, *Pasteurella multocida*.
- **anaeróbias** – *Bacteroides spp.* (inclusive *B. fragilis*), *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium spp.* (inclusive *F. Nucleatum*), *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*

**Outras:** *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Treponema pallidum*.

#### Espécies que a resistência adquirida pode se tornar um problema

##### Bactérias gram-negativas:

**Aeróbias:** *Escherichia coli*\*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*

**Bactérias gram-positivas:**

**Aeróbias:** *Corynebacterium sp.*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*\*†, *Streptococcus* do grupo *Viridans*.

**Organismos inerentemente resistentes**

**Bactérias gram-negativas:**

**Aeróbias:** *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Hafnia alvei*, *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.*, *Stenotrophomas maltophilia*, *Yersinia enterocolitica*

**Outras:** *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia spp.*, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma spp.*

\* a eficácia clínica de amoxicilina-ácido clavulânico foi demonstrada em estudos clínicos

† microrganismos que não produzem betalactamases. Se um microrganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio.

**Propriedades farmacocinéticas**

**Absorção**

Os dois componentes amoxicilina e o ácido clavulânico são totalmente solúveis em solução aquosa com pH fisiológico. Ambos são rapidamente e bem absorvidos, por administração via oral.

Os valores médios de AUC da amoxicilina são essencialmente os mesmos após a administração de duas doses diárias do comprimido de 875 mg ou a administração de três doses diárias do comprimido de 500 mg para adultos. Não se observa nenhuma diferença entre os esquemas posológicos de 875 mg (duas vezes ao dia) e de 500 mg (três vezes ao dia) quando se compara o  $T_{1/2}$  ou a  $C_{\text{máx}}$  da amoxicilina após normalização nas diferentes doses administradas. De forma similar, não se observa nenhuma diferença nos valores de  $T_{1/2}$ ,  $C_{\text{máx}}$  ou AUC do clavulanato após normalização apropriada da dose.

Realizaram-se estudos farmacocinéticos com crianças, e um deles comparou a administração de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio três vezes ao dia com a de duas vezes ao dia. Os dados obtidos indicam que a farmacocinética de eliminação observada em adultos também se aplica a crianças com função renal madura.

A hora da administração de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio em relação ao início da refeição não tem efeitos marcantes sobre a farmacocinética da amoxicilina em adultos. Em um estudo sobre o comprimido de 875 mg, a hora da administração em relação à ingestão no início da refeição teve efeito marcante sobre a farmacocinética do clavulanato. Com relação a AUC e  $C_{\text{máx}}$  do clavulanato, os valores médios mais altos e as menores variabilidades interpacientes foram atingidos administrando-se amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio no início da refeição em comparação ao estado de jejum ou ao período de 30 ou 150 minutos após o início da refeição.

Os valores médios de  $C_{\text{máx}}$ ,  $T_{\text{máx}}$ ,  $T_{1/2}$  e AUC da amoxicilina e do ácido clavulânico são apresentados abaixo e se referem a uma dose de 875/125 mg de amoxicilina/ácido clavulânico administrada no início da refeição.

**Parâmetros farmacocinéticos médios**

Administração do fármaco amoxicilina + clavulanato de potássio	Dose (mg)	$C_{\text{máx}}$ (mg/L)	$T_{\text{máx}}$ * (horas)	AUC (mg.h/L)	$T_{1/2}$ (horas)
amoxicilina	875 mg	12,4	1,5	29,9	1,36
ácido clavulânico	125 mg	3,3	1,3	6,88	0,92

\* Valores médios.

As concentrações séricas da amoxicilina atingidas com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio são similares às produzidas pela administração oral de doses equivalentes de amoxicilina isolada.

**Distribuição**

Após administração intravenosa, as concentrações terapêuticas da amoxicilina e do ácido clavulânico podem ser detectadas nos tecidos e no fluido intersticial. As concentrações terapêuticas das duas drogas foram encontradas na vesícula biliar, no tecido abdominal, na pele, na gordura e nos tecidos musculares; os fluidos que têm níveis terapêuticos incluem o sinovial e o peritoneal, a bile e o pus.

Nem a amoxicilina nem o ácido clavulânico possuem alta ligação a proteínas; estudos demonstram que cerca de 25% do ácido clavulânico e de 18% da amoxicilina do teor total da droga no plasma são ligados a proteínas. Pelos estudos feitos com animais, não há evidências sugestivas que nenhum dos componentes se acumule nos órgãos.

A amoxicilina, como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno. Traços de clavulanato também podem ser detectados.

Estudos sobre reprodução em animais demonstraram que a amoxicilina e o ácido clavulânico penetram na barreira placentária. No entanto, não se detectou nenhuma evidência de comprometimento da fertilidade nem de dano ao feto.

### **Metabolismo**

A amoxicilina também é parcialmente eliminada pela urina, como ácido peniciloico inativo, em quantidades equivalentes à proporção de 10% a 25% da dose inicial. O ácido clavulânico é extensivamente metabolizado no homem para 2,5-di-hidro-4-(2-hidroxi-1H-pirol-3-ácido carboxílico e 1-amino-4-hidroxi-butano-2-ona e eliminado pela urina, pelas fezes e, como dióxido de carbono, no ar expirado.

### **Eliminação**

Como outras penicilinas, a principal via de eliminação da amoxicilina se dá através dos rins, enquanto a eliminação do clavulanato se processa por mecanismos renais e não renais.

Aproximadamente 60% a 70% da amoxicilina e 40% a 65% do ácido clavulânico são excretados de forma inalterada pela urina durante as primeiras 6 horas após a administração da dose única de um comprimido.

O uso concomitante de probenecida retarda a excreção de amoxicilina, mas não a excreção renal de ácido clavulânico (ver Interações Medicamentosas).

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é também contraindicada para pacientes com histórico prévio de icterícia/disfunção hepática associada ao uso de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Antes de iniciar o tratamento com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio, deve-se fazer uma pesquisa cuidadosa sobre reações prévias de hipersensibilidade a penicilinas e cefalosporinas ou a outros alérgenos.

Houve relatos de reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas severas anafilactoides e cutâneas) em pacientes que receberam tratamento com penicilina (ver Contraindicações). As reações de hipersensibilidade também podem progredir para a síndrome de Kounis, uma reação alérgica grave que pode resultar em infarto do miocárdio. Os sintomas destas reações podem incluir dor torácica que ocorre em associação com uma reação alérgica à amoxicilina-clavulanato (ver Reações Adversas). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos foi relatada principalmente em crianças recebendo amoxicilina (ver Reações Adversas). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos é uma reação alérgica cujo sintoma principal é o vômito prolongado (1-4 horas após a administração do medicamento) na ausência de sintomas alérgicos na pele ou respiratórios.

Outros sintomas podem incluir dor abdominal, letargia, diarreia, hipotensão ou leucocitose com neutrofilia. Em casos graves, a síndrome de enterocolite induzida por medicamentos pode evoluir para choque. Se uma reação alérgica ocorrer, amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser descontinuada e uma terapia alternativa apropriada deve ser instituída. Reações anafiláticas graves requerem tratamento emergencial imediato com adrenalina. Oxigênio, esteroides intravenosos (i.v.), e manejo das vias aéreas, incluindo intubação, podem também ser requeridos.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser evitada em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de erupção cutânea de aspecto mobiliforme tem sido associada ao uso de amoxicilina.

O uso prolongado pode ocasionalmente resultar em crescimento excessivo de microrganismos não susceptíveis.

Foi relatada colite pseudomembranosa com o uso de antibióticos, que pode ter gravidade variada entre leve e risco à vida. Portanto, é importante considerar o seu diagnóstico em pacientes que desenvolvam diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia prolongada ou significativa, ou o paciente sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e a condição do paciente investigada.

Em geral, a combinação amoxicilina/clavulanato é bem tolerada e apresenta a baixa toxicidade característica dos antibióticos do grupo das penicilinas. Durante terapia prolongada, recomenda-se a avaliação periódica da função renal, hepática e hematopoiética.

Houve relatos raros de prolongamento anormal do tempo de protrombina (e aumento da razão normalizada internacional, INR) em alguns pacientes que receberam tratamento com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio e anticoagulantes orais. Deve-se fazer monitoramento apropriado em caso de prescrição concomitante de anticoagulantes. Podem ser necessários ajustes de dose de anticoagulantes orais para manter o nível desejado de anticoagulação.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser usada com precaução em pacientes com evidência de insuficiência hepática.

Observaram-se alterações nos testes de função hepática em alguns pacientes sob tratamento com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio. A significância clínica dessas alterações é incerta, mas amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser usada com cautela em pacientes que apresentam evidências de disfunção hepática.

Raramente se relatou icterícia colestática, que pode ser grave, mas geralmente é reversível. Os sinais e sintomas de icterícia talvez sejam tardiamente e só se manifestem várias semanas após a interrupção do tratamento.

Para os pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dosagem de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio de acordo com o grau de disfunção (ver Posologia e Modo de Usar).

Os relatos de cristalúria em pacientes com diurese reduzida foram raros e ocorreram predominantemente naqueles sob terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, recomenda-se manter ingestão adequada de líquidos para reduzir a possibilidade de cristalúria associada ao uso da amoxicilina (ver Superdose).

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas**

Não se observaram efeitos adversos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas.

#### **Gravidez e lactação**

##### **Gravidez**

Estudos sobre reprodução em animais (camundongos e ratos em doses até dez vezes da dose humana) com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio em administração por via oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito em mulheres que haviam tido parto prematuro com ruptura precoce da bolsa amniótica (pPROM), relatou-se que o uso profilático de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode estar associado ao aumento do risco de o neonato apresentar enterocolite necrotizante.

Como ocorre com todos os medicamentos, o uso de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser evitado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a não ser que o médico o considere essencial.

##### **Lactação**

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode ser administrado durante o período de lactação. Com exceção do risco de sensibilidade associado à excreção de pequenas quantidades da droga no leite materno, não existem efeitos prejudiciais conhecidos para o bebê sendo amamentado.

#### **Categoria B de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O uso concomitante com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode resultar em aumento e prolongamento dos níveis da amoxicilina no sangue, mas não do ácido clavulânico.

O uso concomitante de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas da pele. Não há dados sobre o uso concomitante de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio e alopurinol.

Tal como ocorre com outros antibióticos, amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode afetar a flora intestinal, levando à menor reabsorção de estrógenos e reduzindo, assim, a eficácia de contraceptivos orais combinados.

Há, na literatura, raros casos de aumento da INR em pacientes em uso de acenocumarol ou varfarina que recebem um ciclo de tratamento com amoxicilina. Se a coadministração for necessária, o tempo de protrombina e a INR devem ser cuidadosamente monitorados com adição ou remoção de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio.

Em pacientes que receberam micofenolato de mofetila, foi relatada uma redução na concentração do metabólito ativo ácido micofenólico (MPA) de cerca de 50% após o início do uso de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio. A mudança no nível pré-dose pode não representar com precisão alterações na exposição geral ao MPA.

As penicilinas podem reduzir a excreção de metotrexato causando um potencial aumento na toxicidade.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

### **Cuidados de conservação**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Características do produto:** comprimido revestido branco, oblongo, com vinco em uma das faces.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Modo de usar**

#### **Uso oral**

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, sem mastigar. Se necessário, podem ser partidos pela metade e engolidos, mas não mastigados.

Para minimizar uma potencial intolerância gastrointestinal, deve-se administrar o medicamento no início da refeição. A absorção de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é ideal quando a administração se dá no início da refeição.

### **Posologia**

Um comprimido de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio 875 mg duas vezes ao dia.

### **Pacientes com insuficiência renal**

Para pacientes com TFG  $\geq 30$  mL/min, nenhum ajuste de dosagem é necessário. Para pacientes com TFG  $< 30$  mL/min, amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio não é recomendável.

### **Pacientes com insuficiência hepática**

Administrar com cautela e monitorar a função hepática em intervalos regulares. No momento, as evidências são insuficientes para servir como base de uma recomendação de dosagem.

A duração do tratamento deve ser apropriada para a indicação e não se deve exceder 14 dias sem revisão. O tratamento pode ter início por via parenteral e continuar com uma preparação oral.

**Este medicamento não deve ser mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações indesejáveis e sua frequência foram definidas com base em dados de estudos clínicos com grande número de pacientes.

Do levantamento desses dados, chegou-se às reações classificadas como muito comuns a raras. Já a frequência de todas as outras reações (isto é, daquelas que ocorreram em nível menor que 1/10.000) foi medida principalmente no período pós-comercialização, de acordo com a taxa de relatos, e não corresponde à frequência real.

Utilizou-se a seguinte convenção para classificar as reações de acordo com a frequência. muito comuns ( $> 1/10$ ), comuns ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomuns ( $> 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito raras ( $< 1/10.000$ ).

**Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ):** diarreia (em adultos).

### **Reações comuns ( $> 1/100$ e $< 1/10$ ):**

- candidíase mucocutânea;
- náusea e vômito (em adultos)\*;
- diarreia, náusea e vômitos (em crianças)\*;
- vaginite.

**Reações incomuns ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ )**

- vertigem;
- cefaleia;
- indigestão;
- aumento moderado de AST e/ou ALT em pacientes sob tratamento com antibióticos betalactâmicos\*\*; o significado desse achado ainda não está claro;
- erupção cutânea, prurido e urticária (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado).

**Reações raras ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ )**

- leucopenia reversível (incluindo neutropenia) e trombocitopenia;
- eritema multiforme (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado).

**Reações muito raras ( $< 1/10.000$ )**

- agranulocitose reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina;
- edema angioneurótico, anafilaxia (ver Advertências e Precauções), síndrome semelhante à doença do soro e vasculite por hipersensibilidade;
- hiperatividade reversível, meningite asséptica, convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com função renal prejudicada ou naqueles que recebem altas doses);
- síndrome de Kounis (ver Advertências e Precauções);
- colite associada a antibióticos (incluindo colite pseudomembranosa e hemorrágica), síndrome de enterocolite induzida por medicamentos (ver Advertências e Precauções);
- língua pilosa negra; hepatite e icterícia colestática\*\* (esses eventos também ocorrem com outras penicilinas ou cefalosporinas);
- síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e esfoliativa, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP), reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), exantema intertriginoso e flexural simétrico relacionado ao medicamento (SDRIFE) (síndrome de baboon) e doença de IgA linear (se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado);
- nefrite intersticial e cristalúria (ver Superdose);

**Outras reações adversas**

- trombocitopenia púrpura;
- ansiedade, insônia e confusão mental (relatos raros);
- glossite (inflamação e inchaço da língua).

\*A náusea está mais associada com altas dosagens orais; se forem evidentes, as reações gastrintestinais podem ser reduzidas administrando-se amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio no início de uma refeição.

\*\* Houve relatos de eventos hepáticos, predominantemente em pacientes homens e idosos, e esses eventos podem estar associados a tratamentos prolongados. Esses eventos são muito raros em crianças.

**Crianças e Adultos:** alguns sinais e sintomas de toxicidade hepática usualmente ocorrem durante ou logo após o tratamento, mas em alguns casos podem não se tornar aparentes até várias semanas após sua interrupção, sendo normalmente reversíveis. Os eventos hepáticos podem ser graves, e em circunstâncias extremamente raras houve relatos de mortes. Estas ocorreram quase sempre entre pacientes com grave doença subjacente ou que faziam uso de outros medicamentos com conhecido potencial para causar efeitos hepáticos indesejáveis.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

### Sinais e Sintomas

Sintomas gastrointestinais e distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico podem ser evidenciados.

Foi observada cristalúria por uso de amoxicilina, em alguns casos levando à insuficiência renal (ver Advertências e Precauções).

### Tratamento

Os sintomas gastrointestinais podem ser tratados sintomaticamente, com atenção ao equilíbrio hídrico/eletrólítico. A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode ser removida da circulação por hemodiálise.

Um estudo prospectivo de 51 pacientes pediátricos em um centro de controle de intoxicações sugeriu que superdosagens inferiores a 250 mg/kg de amoxicilina não estão associadas a sintomas clínicos significativos e não requerem esvaziamento gástrico.

**Abuso e dependência**

Dependência, vício e abuso recreativo não foram relatados para este medicamento.

**Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

Registro: 1.0440.0203

Registrado por: Celleria Farmacêutica S.A.  
Alameda Capovilla, 129 – Indaiatuba – SP  
CNPJ: 33.173.097/0002-74  
Indústria Brasileira

Produzido por: Momenta Farmacêutica Ltda.  
Rua Enéas Luis Carlos Barbanti, 216 – São Paulo - SP



**ANEXO B**  
**HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/04/2018	0324393/18-1	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2017	2098678/17-5	10488 - GENÉRICO - Registro de Medicamento – CLONE	05/02/2018	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 14 875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 20
13/02/2019	0133687/19-8	10459 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 1. Para que este medicamento é indicado? Dizeres legais  VPS Dizeres Legais	VP/VPS	875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 14 875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 20
22/10/2019	2557572/19-4	10459 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP/VPS	875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 14 875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 20

28/10/2019	2557572/19-4	10459 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 7. Cuidados de conservação do medicamento	VPS	875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 14 875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 20
12/04/2021	1391196/21-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais 9. Reações adversas	VPS	875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 14 875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 20
29/11/2021	4695004/21-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VP/VPS	875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 14 875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 20
20/07/2022	4452420/22-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 14 875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 20

28/11/2022	4984842/22-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III. Dizeres legais  VPS III. Dizeres legais	VP/VPS	875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 14  875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 20
08/08/2023	0829296/23-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas  9. Reações adversas	VPS	875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 14  875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 20
26/02/2024	N/A	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas  9. Reações adversas  10. Super dose  Dizeres legais	VPS	875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 14  875 MG + 125 MG COM REV CT FR VD AMB X 20

**amoxicilina tri-hidratada +  
clavulanato de potássio**

CELLERA FARMACÊUTICA S.A.

PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

400 mg/5ml + 57 mg/5ml

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio  
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

## APRESENTAÇÃO

Pó para suspensão oral para suspensão oral 400 mg + 57 mg/5 mL. Embalagem com 1 frasco contendo 70 mL (após reconstituição) + 1 seringa dosadora

## USO ORAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 MESES DE IDADE

## COMPOSIÇÃO:

Cada 5 mL da suspensão oral contém:

amoxicilina (sob a forma de amoxicilina tri-hidratada)*.....	400 mg
ácido clavulânico (sob a forma de clavulanato de potássio)**.....	57 mg
excipientes***.....	q.s.p. 5 mL

\*Cada 1,15 mg de amoxicilina tri-hidratada equivalem a 1 mg de amoxicilina anidra.

\*\* Cada 1,19 mg de clavulanato de potássio equivalem a 1 mg de ácido clavulânico.

\*\* Excipientes:dióxido de silício, goma xantana, ácido succínico, aspartamo, aroma de morango, aroma de baunilha, hipromelose, maltodextrina, poloxâmer, butil-hidroxitolueno.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser utilizada de acordo com os guias locais para prescrição de antibióticos e dados de sensibilidade.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é um agente antibiótico com espectro de ação notavelmente amplo contra os patógenos bacterianos de ocorrência comum na clínica geral e em hospitais. A ação inibitória da betalactamase do clavulanato estende o espectro da amoxicilina, abrangendo uma variedade maior de microrganismos, muitos deles resistentes a outros antibióticos betalactâmicos.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio em administração oral, duas vezes ao dia, é indicado para tratamento de curta duração de infecções bacterianas nos casos citados a seguir, quando se suspeita que as cepas produtoras de betalactamase resistentes à amoxicilina sejam a causa dessas infecções. Em outras situações, deve-se considerar a administração isolada de amoxicilina.

- Infecções do trato respiratório superior (inclusive ouvido, nariz e garganta), em particular sinusite, otite média e amigdalite recorrente. Essas infecções são frequentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*\*, *Moraxella catarrhalis*\* e *Streptococcus pyogenes*.

- Infecções do trato respiratório inferior, em particular exacerbações agudas de bronquite crônica (especialmente se for considerada grave) e broncopneumonia. Essas infecções são frequentemente causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*\* e *Moraxella catarrhalis*\*.

- Infecções do trato geniturinário, em particular cistite (especialmente se for recorrente ou complicada, excluindo-se prostatite). Essas infecções são frequentemente causadas por *Enterobacteriaceae* (sobretudo *Escherichia coli*\*), *Staphylococcus saprophyticus* e espécies de *Enterococcus*\*.

- Infecções da pele e dos tecidos moles, em particular celulite, mordidas de animais e abscesso dentário grave com celulite disseminada. Essas infecções são frequentemente causadas por *Staphylococcus aureus*\*, *Streptococcus pyogenes* e espécies de *Bacteroides*\*.

\* Algumas cepas dessas espécies de bactérias produzem betalactamase, tornando-se resistentes à amoxicilina isolada.

A sensibilidade à amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio irá variar com a região e com o tempo. Sempre que disponíveis, dados de sensibilidade locais devem ser consultados. Sempre que necessário, amostragem microbiológica e testes de sensibilidade devem ser realizados.

As infecções mistas causadas por microrganismos sensíveis à amoxicilina em conjunto com microrganismos produtores de betalactamase sensíveis a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio podem ser tratadas com o produto. Essas infecções não devem necessitar da adição de outro antibiótico resistente às betalactamases.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos avaliaram pacientes adultos com diagnóstico de infecção do trato respiratório superior (inclusive sinusite e amigdalite recorrente) ou inferior, assim como infecção da pele e do tecido subcutâneo, e compararam a eficácia clínica e bacteriológica de

amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (200 mg + 28,5 mg/5 mL e 400 mg + 57 mg/5 mL) e amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (125 mg + 31,25 mg/5 mL ou 250 mg + 62,50 mg/5 mL) administrada três vezes ao dia. Não se observou nenhuma diferença significativa nas taxas de sucesso clínico e bacteriológico entre os grupos testados, em todas as indicações avaliadas. Notou-se uma pequena redução da incidência de diarreia, como evento adverso, no grupo que recebeu amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (200 mg + 28,5 mg/5 mL e 400 mg + 57 mg/5 mL) em comparação ao que recebeu amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (125 mg + 31,25 mg/5 mL ou 250 mg + 62,50 mg/5 mL) três vezes ao dia. A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (200 mg + 28,5 mg/5 mL e 400 mg + 57 mg/5 mL) foi comparado a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (125 mg + 31,25 mg/5 mL ou 250 mg + 62,50 mg/5 mL) três vezes ao dia para pacientes pediátricos com diagnóstico de otite média aguda, amigdalite recorrente e infecção do trato respiratório inferior. Os resultados clínicos observados foram equivalentes entre os grupos testados. Observou-se melhor tolerabilidade a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (200 mg + 28,5 mg/5 mL e 400 mg + 57 mg/5 mL) em comparação a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (125 mg + 31,25 mg/5 mL ou 250 mg + 62,50 mg/5 mL) administrado três vezes ao dia, especialmente com relação à incidência de diarreia (26,7% dos pacientes do grupo de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (200 mg + 28,5 mg/5 mL e 400 mg + 57 mg/5 mL) versus 9,6% dos que receberam amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio (125 mg + 31,25 mg/5 mL ou 250 mg + 62,50 mg/5 mL) três vezes ao dia;  $p < 0,0001$ ).

BAX, R. Development of a twice daily dosing regimen of amoxicillin/clavulanate. Int J Antimicrob Agents. 30 Suppl 2: S118-21, 2007.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC J01CR02

#### Mecanismo de ação

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio contém como princípios ativos a amoxicilina, quimicamente D(-)-alfa-amino-p-hidroxibenzilpenicilina, e o clavulanato de potássio, sal potássico do ácido clavulânico.

A amoxicilina é um antibiótico semissintético com amplo espectro de ação antibacteriana contra muitos microrganismos gram-positivos e gram-negativos. É também, no entanto, sensível à degradação por betalactamases; portanto, o espectro de ação da amoxicilina isolada não inclui os microrganismos que produzem essas enzimas.

O ácido clavulânico é um betalactâmico, estruturalmente relacionado às penicilinas, que tem a capacidade de inativar grande variedade de enzimas betalactamases, comumente produzidas por microrganismos resistentes às penicilinas e às cefalosporinas.

Tem, em particular, boa atividade contra o plasmídeo mediador das betalactamases, clinicamente importante e frequentemente responsável pela transferência de resistência à droga. É, em geral, menos eficaz contra betalactamases do tipo I mediadas por cromossomos.

A presença do ácido clavulânico na fórmula de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio protege a amoxicilina da degradação pelas enzimas betalactamases e estende de forma efetiva o espectro antibacteriano da amoxicilina por incluir muitas bactérias normalmente resistentes a ela e a outras penicilinas e cefalosporinas. Assim, amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio tem as propriedades características de antibiótico de amplo espectro e de inibidor de betalactamases.

#### Propriedades farmacocinéticas

Realizaram-se estudos farmacocinéticos com crianças, e um deles comparou a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio em administração de três vezes ao dia com o uso duas vezes ao dia. Todos esses dados indicam que a farmacocinética de eliminação observada em adultos também se aplica a crianças com função renal madura.

O momento da administração de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio em relação ao início da refeição não tem efeitos marcantes sobre a farmacocinética da amoxicilina em pacientes adultos. Em um estudo sobre biodisponibilidade, o momento de administração em relação ao início da refeição teve efeito marcante sobre a farmacocinética do clavulanato. No que se refere à AUC e à  $C_{max}$  do clavulanato, os valores médios mais altos e as menores variabilidades interpacientes foram atingidos com a administração de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio no início da refeição em comparação ao estado de jejum ou ao período de 30 ou 150 minutos após o início da refeição.

As concentrações séricas de amoxicilina atingidas com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio são similares às produzidas pela administração oral de doses equivalentes de amoxicilina isolada.

#### Efeitos Farmacodinâmicos

Na lista abaixo, os microrganismos foram categorizados de acordo com a sensibilidade *in vitro* a amoxicilina/ clavulanato.

#### Espécies comumente sensíveis

##### Bactérias gram-positivas:

- **aeróbias** – *Staphylococcus aureus* (sensível a meticilina)\*, *Staphylococcus saprophyticus* (sensível a meticilina), *Staphylococcus coagulase-negativo* (sensível a meticilina), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*\*†, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae*\*†, *Streptococcus spp.* (outros β-hemolíticos)\*†.
- **anaeróbias** – *Clostridium sp.*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus spp.*

#### **Bactérias gram-negativas:**

- **aeróbias** – *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*\*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Moraxella catarrhalis*\*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Vibrio cholerae*, *Pasteurella multocida*.
- **anaeróbias** – *Bacteroides spp.* (inclusive *B. fragilis*), *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium spp.* (inclusive *F. Nucleatum*), *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*

**Outras:** *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Treponema pallidum*.

#### **Espécies que a resistência adquirida pode se tornar um problema**

##### **Bactérias gram-negativas:**

**Aeróbias:** *Escherichia coli*\*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*

##### **Bactérias gram-positivas:**

**Aeróbias:** *Corynebacterium sp.*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*\*†, *Streptococcus do grupo Viridans*.

#### **Organismos inerentemente resistentes**

##### **Bactérias gram-negativas:**

**Aeróbias:** *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Hafnia alvei*, *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.*, *Stenotrophomas maltophilia*, *Yersinia enterocolitica*

**Outras:** *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia spp.*, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma spp.*

\* a eficácia clínica de amoxicilina-ácido clavulânico foi demonstrada em estudos clínicos

† microrganismos que não produzem betalactamase. Se um microrganismo isolado é sensível a amoxicilina, pode ser considerado sensível à amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

##### **Absorção**

Os dois componentes de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio são totalmente solúveis em solução aquosa com pH fisiológico. Ambos são rapidamente e bem absorvidos, por administração via oral. Absorção de amoxicilina-clavulanato é otimizada quando tomada no início de uma refeição.

##### **Distribuição**

Após a administração intravenosa, pode-se detectar concentrações terapêuticas da amoxicilina e do ácido clavulânico nos tecidos e no fluido intersticial. Foram encontradas concentrações terapêuticas de ambas as drogas na vesícula biliar, tecido abdominal, pele, tecido adiposo e tecidos musculares; no que se refere aos fluidos, elas foram observadas no sinovial, no peritoneal, na bile e no pus.

Nem a amoxicilina nem o ácido clavulânico possuem alta ligação a proteínas; estudos demonstram que, do total dessas drogas no plasma, cerca de 25% do ácido clavulânico e 18% da amoxicilina são ligados a proteínas. Segundo estudos feitos com animais, não há evidências de que algum dos componentes se acumule em qualquer órgão.

A amoxicilina, como a maioria das penicilinas, pode ser detectada no leite materno, que também contém traços de clavulanato. Com exceção do risco de sensibilização associado com essa excreção, não existem efeitos prejudiciais conhecidos para o recém-nascido lactente.

Estudos sobre reprodução realizados com animais demonstraram que a amoxicilina e o ácido clavulânico penetram na barreira placentária. No entanto, não se detectou nenhuma evidência de comprometimento da fertilidade nem de dano ao feto.

##### **Metabolismo**

A amoxicilina também é parcialmente eliminada pela urina, como ácido peniciloico inativo, em quantidades equivalentes à proporção de 10% a 25% da dose inicial. O ácido clavulânico é extensivamente metabolizado no homem para 2,5-di-hidro-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1H-pírol-3-ácido carboxílico e 1-amino-4-hidroxi-butano-2-ona e eliminado pela urina e pelas fezes como dióxido de carbono no ar expirado.

#### **Eliminação**

Assim como outras penicilinas, a amoxicilina tem como principal via de eliminação os rins. Já o clavulanato é eliminado tanto por via renal como não renal.

O uso concomitante de probenecida retarda a excreção de amoxicilina, mas não a excreção renal de ácido clavulânico (ver Interações Medicamentosas).

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade a betalactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é também contraindicada para pacientes com histórico prévio de icterícia/disfunção hepática associadas ao uso de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Antes de iniciar o tratamento com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio, deve-se fazer uma pesquisa cuidadosa sobre reações prévias de hipersensibilidade a penicilinas, cefalosporinas ou a outros alérgenos.

Houve relatos de reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações adversas severas anafilactoides e cutâneas) em pacientes que receberam tratamento com penicilina (ver Contraindicações). As reações de hipersensibilidade também podem progredir para a síndrome de Kounis, uma reação alérgica grave que pode resultar em infarto do miocárdio. Os sintomas destas reações podem incluir dor torácica que ocorre em associação com uma reação alérgica à amoxicilina-clavulanato (ver Reações Adversas). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos foi relatada principalmente em crianças recebendo amoxicilina (ver Reações Adversas). A síndrome de enterocolite induzida por medicamentos é uma reação alérgica cujo sintoma principal é o vômito prolongado (1-4 horas após a administração do medicamento) na ausência de sintomas alérgicos na pele ou respiratórios. Outros sintomas podem incluir dor abdominal, letargia, diarreia, hipotensão ou leucocitose com neutrofilia. Em casos graves, a síndrome de enterocolite induzida por medicamentos pode evoluir para choque. Se uma reação alérgica ocorrer, amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser descontinuado e uma terapia alternativa apropriada deve ser instituída. Reações anafiláticas graves requerem tratamento emergencial imediato com adrenalina. Oxigênio, esteroides intravenosos (i.v.), e manejo das vias aéreas, incluindo intubação, podem também ser requeridos.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser evitado em pacientes sob suspeita de mononucleose, uma vez que a ocorrência de erupção cutânea de aspecto morbiliforme tem sido associada ao uso de amoxicilina.

O uso prolongado pode ocasionalmente resultar em crescimento excessivo de microrganismos não sensíveis.

Foi relatada colite pseudomembranosa com o uso de antibióticos, que pode ter gravidade variada entre leve e risco à vida. Portanto, é importante considerar o seu diagnóstico em pacientes que desenvolvam diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia

prolongada ou significativa, ou o paciente sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e a condição do paciente investigada.

Em geral, a combinação amoxicilina/clavulanato é bem tolerada e apresenta a baixa toxicidade característica dos antibióticos do grupo das penicilinas. Durante terapia prolongada, recomenda-se a avaliação periódica da função renal, hepática e hematopoiética.

Houve relatos raros de prolongamento anormal do tempo de protrombina (aumento da razão normalizada internacional, INR) em pacientes que receberam tratamento com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio e anticoagulantes orais. Deve-se fazer o monitoramento apropriado em caso de prescrição concomitante de anticoagulantes. Podem ser necessários ajustes de dose de anticoagulantes orais para manter o nível desejado de anticoagulação.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser usado com precaução em pacientes com evidência de insuficiência hepática.

Em pacientes com insuficiência renal, a posologia deve ser ajustada de acordo com o grau de insuficiência (ver Posologia e Modo de Usar – Posologia para insuficiência renal).

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio não é recomendado para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min. Ver Posologia e Modo de Usar. Observaram-se alterações nos testes de função hepática de alguns pacientes sob tratamento com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio. A significância clínica dessas alterações é incerta, mas amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser usado com cautela em pacientes que apresentam evidências de disfunção hepática.

Raramente se relatou icterícia colestática, que pode ser grave, mas geralmente é reversível. Os sinais e sintomas podem não se tornar

aparentes até seis semanas após a interrupção do tratamento. Em pacientes com débito urinário reduzido, foi observada muito raramente cristalúria, predominantemente com terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, é aconselhável manter adequada ingestão de líquidos e débito urinário, a fim de reduzir a possibilidade de cristalúria associada ao uso de amoxicilina (ver Superdose).

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio contém aspartamo, que é uma fonte de fenilalanina, e por isso deve ser utilizado com precaução em pacientes com fenilcetonúria.

**Atenção: contém fenilalanina.**

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas**

Não se observaram efeitos adversos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas.

#### **Gravidez e lactação**

##### **Gravidez**

Estudos sobre reprodução com animais (camundongos e ratos em doses até dez vezes da dose humana) com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio em administração oral e parenteral não demonstraram efeitos teratogênicos. Em um único estudo, feito com mulheres que tiveram parto prematuro e ruptura precoce da bolsa amniótica (pPROM), relatou-se que o uso profilático de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode estar associado ao aumento do risco de enterocolite necrotizante no neonato. Como ocorre com todos os medicamentos, deve-se evitar o uso de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a não ser que o médico o considere essencial.

##### **Lactação**

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode ser administrado durante o período de lactação. Com exceção do risco de sensibilidade, associado à excreção de pequenas quantidades da droga no leite materno, não existem efeitos prejudiciais conhecidos para o bebê sendo amamentado.

**Categoria B de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**O medicamento não deve ser utilizado se apresentar coloração alaranjada ou marrom, o que pode ocorrer se o produto tiver sido exposto à umidade.**

**Para prevenir o desenvolvimento de bactérias mais resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecção causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.**

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O uso concomitante de probenecida não é recomendável. A probenecida diminui a secreção tubular renal da amoxicilina. O uso concomitante com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode resultar no aumento e no prolongamento dos níveis sanguíneos de amoxicilina, mas não do ácido clavulânico.

O uso concomitante de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas da pele. Não há dados sobre o uso concomitante de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio e alopurinol.

Tal como ocorre com outros antibióticos, a amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode afetar a flora intestinal, levando à menor reabsorção de estrógenos, e redução da eficácia de contraceptivos orais combinados.

Há, na literatura, casos raros de aumento da INR em pacientes que usam acenocumarol ou varfarina e recebem um ciclo de amoxicilina. Se a coadministração for necessária, o tempo de protrombina e a INR devem ser cuidadosamente monitorados com a adição ou remoção de amoxicilina.

Em pacientes que receberam micofenolato de mofetila, foi relatada uma redução na concentração do metabólito ativo ácido micofenólico (MPA) de cerca de 50% após o início do uso de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio. A mudança no nível pré-dose pode não representar com precisão alterações na exposição global ao MPA.

As penicilinas podem reduzir a excreção de metotrexato causando um potencial aumento na toxicidade.

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

##### **Cuidados de Conservação**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da umidade.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio não deve ser tomado após o fim do prazo de validade descrito na embalagem.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

A suspensão oral, após o preparo (reconstituição), ficará estável por sete dias. Para isso, você deve conservá-la no refrigerador (em temperatura de 2 °C a 8 °C). Se não for mantida na geladeira, a suspensão escurece gradativamente e fica amarelo-escuro em 48 horas e marrom-tijolo após 96 horas.

Depois de oito dias, mesmo guardada na geladeira, a suspensão se torna amarelo-escuro e, em dez dias, passa a marrom-tijolo. Portanto, após sete dias, o produto deve ser descartado.

**Após o preparo, manter sob refrigeração em temperatura entre 2°C e 8°C por sete dias.**

**Características do produto:**

**Antes de Reconstituir** – Pó de coloração branca à amarelada, homogêneo.

**Após Reconstituição** – Suspensão de coloração branca à amarela, homogênea.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**O medicamento não deve ser utilizado se apresentar coloração alaranjada ou marrom, o que pode ocorrer se o produto tiver sido exposto à umidade.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de usar

#### Uso oral

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é embalada em frascos de vidro com uma tampa de polipropileno com lacre sanfonado e vedante, contendo o pó para reconstituição. A marca para reconstituição está indicada no rótulo do frasco.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio acompanha uma seringa dosadora para medir a dose correta.

Verifique se o anel de vedação da tampa está intacto antes do uso.

Para o uso, o pó deve ser reconstituído para formação de uma suspensão oral conforme detalhado a seguir.

Para preparar a suspensão, adicione água filtrada até atingir a marca indicada no rótulo e agite bem o frasco até que o pó se misture totalmente com a água. Verifique se a mistura atingiu o nível correto (ver Instruções para reconstituição, abaixo).

**Agite a suspensão antes de usá-la.**

O volume de água necessário para realizar a reconstituição e atingir a marca indicada no rótulo está detalhado abaixo:

- **A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio** suspensão oral 400 mg + 57 mg/5 mL:

Volume de água a ser adicionado para reconstituição (mL)	Volume final da suspensão oral reconstituída (mL)
65	70

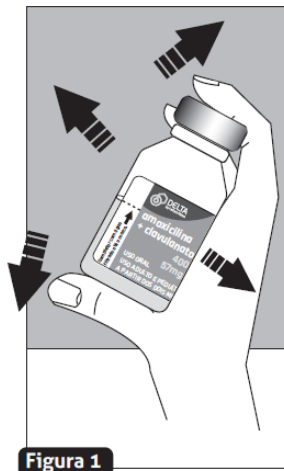
Para minimizar uma potencial intolerância gastrointestinal, administre o medicamento no início da refeição. A absorção de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio torna-se ideal quando ela é administrada no início da refeição. A duração do tratamento deve adequar-se à indicação e não deve exceder 14 dias sem revisão. O tratamento pode ter início por via parenteral e continuar com uma preparação oral.

**Após a reconstituição a suspensão apresenta coloração branca à amarelada, homogênea.**

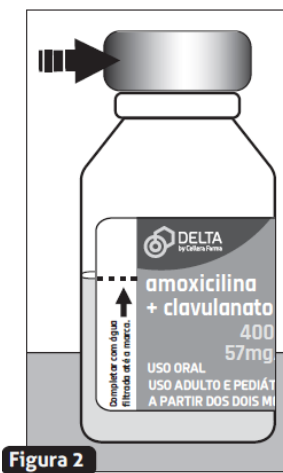
### Instruções para reconstituição

**Importante:** agite bem o frasco antes de adicionar a água.

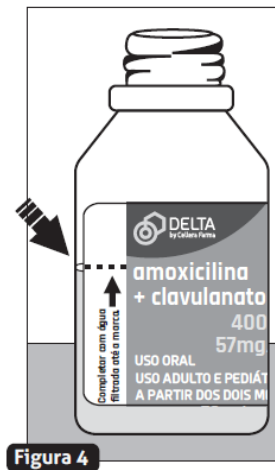
1. Antes de abrir o frasco agite-o para dispersar o pó, conforme figura 1.



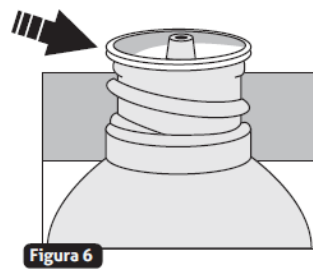
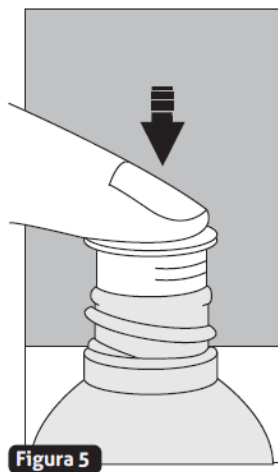
2. A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio possui tampa de plástico de perfeita vedação e segurança. Para abrir gire a tampa no sentido anti-horário conforme a figura 2.



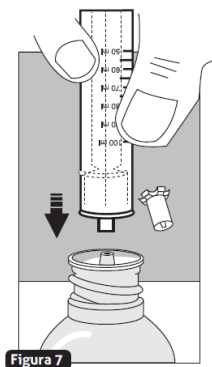
3. Adicione água filtrada (em temperatura ambiente) até a marca indicada no rótulo (seta). Recoloque a tampa e agite o vidro até o pó misturar-se totalmente. Espere a espuma baixar e verifique se a mistura atingiu a marca indicada no rótulo, conforme mostram as figuras 3 e 4. **ISTO É IMPORTANTE!** Caso contrário, adicione mais água até a marca e torne a agitar o líquido, para que se forme uma suspensão homogênea. Observação: você poderá utilizar a seringa dosadora para adicionar água no frasco.



4. Abra novamente a tampa de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio, retire a seringa dosadora da embalagem, pegue o batoque que vem acoplado na ponta da seringa dosadora e encaixe firmemente na boca do frasco, conforme mostram as figuras 5 e 6. Observação: o batoque deve estar totalmente encaixado no frasco, conforme demonstrado na figura 6, caso contrário o frasco não fechará corretamente quando for necessário.



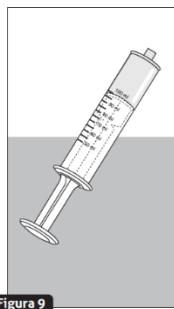
5. Abra a tampa do frasco, retire a tampa da seringa dosadora e encaixe-a na boca do frasco, conforme indicado na figura 7.



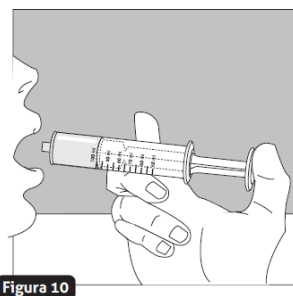
6. Segure o frasco de cabeça para baixo, com uma das mãos segure o dosador e com a outra puxe o êmbolo da seringa dosadora até a medida indicada no corpo do mesmo, conforme indicado na figura 8.



7. **IMPORTANTE:** As doses estão em mL no corpo da seringa. Para obter a dose prescrita pelo médico, puxe o êmbolo da seringa até que a dose esteja exatamente em linha com a base da seringa (foguete), conforme figura 9.

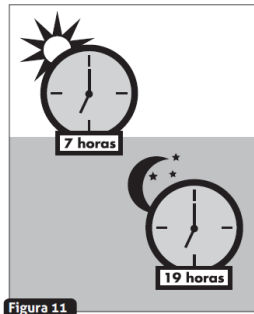


8. Insira cuidadosamente a ponta da seringa dosadora na boca e pressione o êmbolo, devagar, para que o líquido não saia com muita força, conforme indicado na figura 10. (repeita os passos 6, 7 e 8 se mais uma seringa for necessária para administrar a dose). Lave bem a seringa dosadora após a sua utilização.



9. A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio deve ser tomada em esquema de duas vezes ao dia. Uma sugestão é tomá-lo às 7 da manhã e às 19 horas da noite. Lembre-se de mantê-lo na geladeira pelo período máximo de sete dias, de agitar a frasco e de retirar o ar do dosador toda vez que uma dose for administrada. Após 7 dias, o produto deve ser descartado.

**Após a reconstituição a suspensão apresenta coloração branca à amarelada, homogênea. O medicamento não deve ser utilizado se apresentar coloração alaranjada ou marrom.**



**AGITAR O FRASCO E RETIRAR O AR DA SERINGA DOSADORA ANTES DE ADMINISTRAR CADA DOSE.**

Agite a suspensão antes de usá-la.

**EM CASO DE DÚVIDA NA PREPARAÇÃO/ADMINISTRAÇÃO OU PARA OBTER MAIS INFORMAÇÕES, ENTRE EM CONTATO COM O SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR PELO TELEFONE 0800 58 000 32.**

#### Posologia

A dosagem depende da idade, peso e função renal do paciente e da gravidade da infecção.

As doses são expressas de acordo com o conteúdo de amoxicilina/clavulanato, exceto quando as doses são declaradas de acordo com o componente individual.

Para minimizar a potencial intolerância gastrointestinal, administre no início de uma refeição. A absorção de amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio é otimizada quando tomado no início de uma refeição.

O tratamento não deve ser estendido por mais de 14 dias sem revisão.

A terapia pode ser iniciada por via parenteral e continuada por via oral.

A amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pó para suspensão oral é apresentado em frascos que contêm uma seringa dosadora. Para a preparação das suspensões, ver Modo de Usar, acima.

#### Adultos e Crianças

A dose diária usualmente recomendada é:

- Dose baixa: 25/3,6 a 45/6,4 mg/kg/dia divididos em duas doses para infecções leves a moderadas (infecções do trato respiratório superior, como amigdalite recorrente; infecções do trato respiratório inferior e infecções da pele e dos tecidos moles);
- Dose alta: 45/6,4 a 70/10 mg/kg/dia divididos em duas doses para tratamento de infecções mais graves (infecções do trato respiratório superior, como otite média e sinusite; infecções do trato respiratório inferior, como broncopneumonia, e infecções do trato urinário).

Não há dados clínicos disponíveis de doses acima de 45/6,4 mg/kg/dia em crianças menores de 2 anos.

Não há dados clínicos com amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio suspensão oral 400 mg + 57 mg/5 mL para recomendar uma posologia para crianças com menos de 2 meses de idade.

#### Insuficiência renal

Para pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) >30 mL/min, nenhum ajuste de dosagem é necessário. Para pacientes TFG <30 mL/min, amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio não é recomendável.

#### Insuficiência hepática

Administrar com cautela e monitorar a função hepática em intervalos regulares. No momento, as evidências são insuficientes para servir como base de recomendação de dosagem.

### 9. REAÇÕES ADVERSAS

Usaram-se dados de estudos clínicos feitos com grande número de pacientes para determinar a frequência das reações indesejáveis (de muito comuns a raras). A frequência de todas as outras reações indesejáveis (isto é, aquelas que ocorreram em nível menor que 1/10.000) foi determinada utilizando-se, principalmente, dados de pós-comercialização e se refere à taxa de relatos, e não à frequência real.

Utilizou-se a seguinte convenção na classificação da frequência das reações: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 a <1/10), incomuns (>1/1.000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1.000) e muito raras (<1/10.000).

**Reação muito comum (>1/10):** diarreia (em adultos)

**Reações comuns (>1/100 e <1/10):**

- candidíase mucocutânea;
- náusea e vômito (em adultos)\*;
- diarreia, náusea e vômitos (em crianças)\*.
- vaginite.

**Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):**

- vertigem e cefaleia;
- indigestão;
- aumento moderado de AST e/ou ALT em pacientes sob tratamento com antibióticos betalactâmicos, mas o significado desse achado ainda é desconhecido\*\*;
- erupção cutânea, prurido e urticária (se ocorrer qualquer reação dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado).

**Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000):**

- leucopenia reversível (incluindo neutropenia) e trombocitopenia;
- eritema multiforme (se ocorrer qualquer reação dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado).

**Reações muito raras (<1/10.000):**

- agranulocitose reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina;
- edema angioneurótico, anafilaxia (ver Advertências e Precauções), síndrome semelhante à doença do soro e vasculite de hipersensibilidade;
- hiperatividade reversível, meningite asséptica, convulsões (estas podem ocorrer em pacientes com disfunção renal ou nos que recebem altas doses);
- Síndrome de Kounis (ver Advertências e Precauções).
- colite associada a antibióticos (incluindo colite pseudomembranosa e hemorrágica), síndrome de enterocolite induzida por medicamentos (ver Advertências e Precauções);
- língua pilosa negra;
- hepatite e icterícia colestática\*\* (esses eventos foram notados com outros penicilínicos e cefalosporínicos);
- descoloração superficial dos dentes (relatos muito raros em crianças); uma boa higiene oral pode ajudar a prevenir o problema, que normalmente é removido pela escovação;
- síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa bolhosa, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP), reações do medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), exantema intertriginoso e flexural simétrico relacionado ao medicamento (SDRIFE) (síndrome de baboon) e doença de IgA linear (se ocorrer qualquer reação dermatológica de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado);
- nefrite intersticial e cristalúria (ver Superdose);

**Outras reações adversas**

- trombocitopenia púrpura;
  - ansiedade, insônia e confusão mental (relatos raros);
  - glossite (inflamação e inchaço da língua)
- Se ocorrer qualquer reação de hipersensibilidade da pele, seu médico deve interromper o tratamento.

\* náusea é comumente associada a altas dosagens orais; se forem evidentes, reações gastrointestinais podem ser reduzidas administrando-se amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio no início de uma refeição.

\*\* Houve relatos de eventos hepáticos, predominantemente em pacientes homens e idosos, que podem estar associados a tratamentos prolongados. Esses eventos são muito raros em crianças.

**Crianças e Adultos:** alguns sinais e sintomas de toxicidade hepática usualmente ocorrem durante ou logo após o tratamento, mas em alguns casos podem não se tornar aparentes até várias semanas após sua interrupção, sendo normalmente reversíveis. Os eventos hepáticos podem ser graves e, em circunstâncias extremamente raras houve relatos de mortes. Estas ocorreram quase sempre entre pacientes com grave doença subjacente ou que faziam uso de outros medicamentos com conhecido potencial causador de efeitos hepáticos indesejáveis.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da ANVISA.**

**10. SUPERDOSE****Sinais e Sintomas**

Sintomas gastrointestinais e distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico podem ser evidenciados.

Foi observada cristalúria por uso de amoxicilina, em alguns casos levando à insuficiência renal (ver Advertências e Precauções).

**Tratamento**

Os sintomas gastrointestinais podem ser tratados sintomaticamente, com atenção ao equilíbrio hídrico/eletrolítico. amoxicilina tri-hidratada + clavulanato de potássio pode ser removido da circulação por hemodiálise.

Um estudo prospectivo de 51 pacientes pediátricos em um centro de controle de intoxicações sugeriu que superdosagens inferiores a 250 mg/kg de amoxicilina não estão associadas a sintomas clínicos significativos e não requerem esvaziamento gástrico.

**Abuso e dependência**

Dependência, vício e abuso recreativo não foram relatados para este medicamento.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS****VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

Registro 1.0440.0202

Registrado por: Celleria Farmacêutica S.A.

Alameda Capovilla, 129 - Indaiatuba - SP

CNPJ 33.173.097/0002-74

Indústria Brasileira

Produzido por: Momenta Farmacêutica Ltda.

Rua Enéas Luis Carlos Barbanti, 216 – São Paulo - SP



**ANEXO B  
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/04/2018	0324387/18-7	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2017	2098665/17-3	10488 - GENÉRICO - Registro de Medicamento – CLONE	05/02/2018	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	80 MG/ML + 11,4 MG/ML PO SUS OR CT FR VD AMB X 70 ML + SER DOS
13/02/2019	0133704/19-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: 1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Dizeres Legais VPS: 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções Dizeres Legais	VP/VPS	80 MG/ML + 11,4 MG/ML PO SUS OR CT FR VD AMB X 70 ML + SER DOS

22/10/2019	2557408/19-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? VPS: 8. Posologia e modo de usar.	VP/VPS	80 MG/ML + 11,4 MG/ML PO SUS OR CT FR VD AMB X 70 ML + SER DOS
12/04/2021	1391012/21-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	80 MG/ML + 11,4 MG/ML PO SUS OR CT FR VD AMB X 70 ML + SER DOS
26/11/2021	4673024/21-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	80 MG/ML + 11,4 MG/ML PO SUS OR CT FR VD AMB X 70 ML + SER DOS
02/12/2021	4741978/21-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Correção no histórico	VP/VPS	80 MG/ML + 11,4 MG/ML PO SUS OR CT FR VD AMB X 70 ML + SER DOS

12/04/2022	2310245/22-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VPS	80 MG/ML + 11,4 MG/ML PO SUS OR CT FR VD AMB X 70 ML + SER DOS
20/07/2022	4452407/22-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VPS	80 MG/ML + 11,4 MG/ML PO SUS OR CT FR VD AMB X 70 ML + SER DOS
08/08/2023	0829368/23-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. Advertências e Precauções  9. Reações Adversas	VPS	80 MG/ML + 11,4 MG/ML PO SUS OR CT FR VD AMB X 70 ML + SER DOS
26/02/2024	NA	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas 10.superdose Dizeres Legais	VPS	80 MG/ML + 11,4 MG/ML PO SUS OR CT FR VD AMB X 70 ML + SER DOS